

Ph. D tézis összefoglalója

Oxytocin receptor antagonisták szerkezet-hatás összefüggéseinek vizsgálata

Jójárt Balázs

Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet
Szegedi Tudományegyetem
Gyógyszerésztudományi Kar

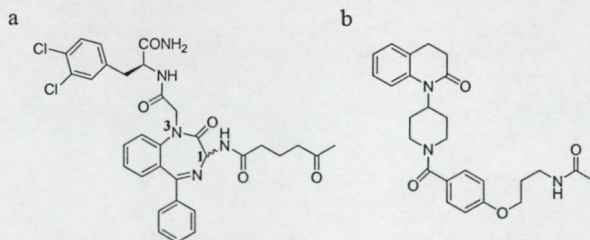
Szeged
2006.



I. Bevezetés

A korai fájástevékenység gyógyszeres terápiája a szülészeti praxis egyik legnagyobb kihívása. Az WHO adatai szerint a magzatok 9-12%-a koraszülött, ez mintegy 13 millió csecsemőt jelent évente. A problémát súlyosbítja, hogy a neonatális halálozások 68-83 %-a a koraszülöttek körében következik be. Ezért fontos az idő előtti fájástevékenység diagnosztikája illetve gyógyszeres terápiája. Jelenleg a β_2 -szimpatomimetikumok (fenoterol), $MgSO_4$ valamint indometacin (csak az USA-ban és egyszeri nagy dózis) mellett szerepet kapnak az oxytocin antagonisták is.

Az oxytocin antagonistákat kémiai szerkezetük alapján két fő csoportra oszthatjuk: nem-peptid és peptid vegyületek (1. ábra). A peptid atosiban (d(oet)tyr, $pK_i=5,76\pm1,48$) már klinikai használatban van, azonban nagy hátránya hogy csak parenterálisan adagolható.

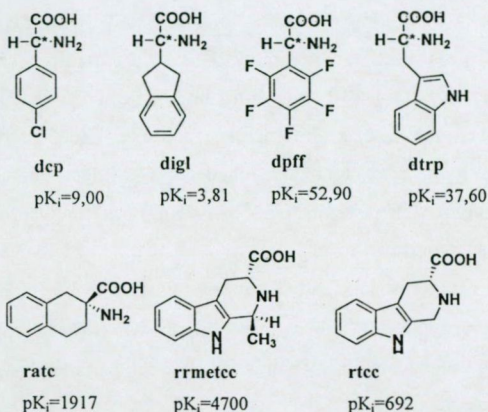


1. ábra A nem-peptid antagonisták alapszerkezetei: (a) GW405212X és (b) OPC21268.

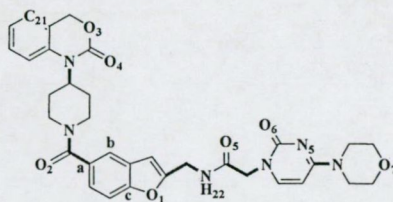
Az elmúlt években kiterjedt kutatások folytak az OT antagonisták farmakológiai jellemzésére, és több szerkezet-hatás összefüggést is megállapítottak. Munkánk kezdetéig, az irodalomban nem találtunk olyan hivatkozást, melyben több antagonista összehasonlító elemzését végezték volna el a számításhoz kémia módszereinek segítségével. Ezért célul tűztük ki:

1. 8, 2-es helyzetben módosított peptid antagonista ($[Mpa^1, Xxx^2, Gln^4, Sar^7, Arg^8]OT$) konformációs terének felderítését [1] (2. ábra);
2. releváns humán OT receptor modell felépítését;

- 58, az irodalomból vett nem-peptid, benzoxazin alapvázat tartalmazó antagonistá (BZX) receptorral kialakított kölcsönhatásának vizsgálatát [2, 3] (3. ábra);
- kvantitatív szerkezet-hatás összefüggések megállapítását a vizsgált nem-peptid vegyületek esetén (értékelő függvény, 3D-QSAR).



2. ábra A 2-es helyzetben módosított aminosavak szerkezeti képletei a vizsgált peptid vegyületekben. ([Mpa¹, Xxx², Gln³, Sar⁷, Arg⁸]OT).



3. ábra A BZX antagonisták legjobb affinitású tagjának szerkezeti képlete ($pK_i=9,2$). Az a, b c betűkkel jelölt atomok mentén történt a molekula re-orientációja a töltés számolás során. A vastagított kötéseket tekintettük flexibilisnek a dokkolás során.

II. Anyag és Módszer

II.1. A peptid antagonisták konformációs terének feltérképezése

[2] Wyatt PG, Allen MJ, Chilcott J, Foster A, Livermore DG, Mordaunt JE, Scicinski J, Woollard P (2002) Identification of potent and selective oxytocin antagonists. Part 1: indole and benzofuran derivatives. *Bioorg Med Chem Lett* 12: 1399-1405.

[3] Wyatt PG, Allen MJ, Chilcott J, Gardner CJ, Livermore DG, Mordaunt JE, Nerozzi F, Patel M, Perren MJ, Weingarten GG, Shabbir S, Wollard PM, Zhou P Identification of potent and selective oxytocin antagonists. Part 2: further investigation of benzofuran derivatives. *Bioorg Med Chem Lett* 12: 1405-1411.

A jellemző szerkezeti elemek meghatározása érdekében a vizsgált vegyületekre konformációs keresést végeztünk megszorított (ω dihedrális szög *transz* állásban) szimulált hűtéssel. Minden egyes vegyületre 2000 szerkezetet generáltunk. A számolások során MMFF94s erőteret, távolságfüggő dielektromos állandót ($\epsilon_r=4r$) használtunk, valamint az összes távolható kölcsönhatást figyelembe vettük. A számolásokat Molecular Operating Environment (MOE) 2005.06 programcsomag segítségével végeztük el.

III.2. Nem-peptid OT antagonisták receptor alapú szerkezet-hatás összefüggéseinek vizsgálata

III.2.1. Az oxytocin receptor 3D szerkezetének meghatározása

A 3D szerkezet meghatározását a MOE 2004.03 programcsomag homológia modellező moduljával végeztük el a marha rodopszin kristályszerkezetének (PDB kód: 1F88.A) felhasználásával. 100 kiinduló szerkezetet generáltunk és az átlagszerkezetet finomítottuk tovább AMBER8 programcsomag segítségével (szerkezet optimálás, szimulált hűtés). A finomítás során Amber94 erőteret, távolságfüggő dielektromos állandót ($\epsilon_r=4r$) valamint 30 Å cut-off-ot használtunk.

III.2.2. A legaktívabb BZX analóg dokkolása

A legaktívabb analógot (**3. ábra**) az AutoDock 3.05 programcsomag segítségével dokkoltuk a receptor aktív helyéhez. A számolás során a receptort merevnek, míg a ligandot flexibilisnek tekintettük és translációs (0,5 Å/lépés), rotációs (5°/lépés) és orientációs (5°/lépés) mozgásokat engedélyeztünk a számolások során. Összesen 500 konformert generáltunk (10 számolás \times 50 konformer). A lehetséges aktív szerkezet meghatározása során a következő szűrési feltételeket alkalmaztuk: (1) $\Delta G_{\text{bind}} < 1000$ kcal/mol; (2) $d_{(C21-O7)} > 15$ Å (**3. ábra**); és (3) az Ala³¹⁸ és a ligand között kialakuló hidrofób kölcsönhatási pont megléte [4]. A magas ΔG_{bind} értékek ($0 < \Delta G_{\text{bind}} < 1000$ kcal/mol) alapján megállapíthatjuk, hogy a kialakult receptor - ligand komplexek meglehetősen nyersek. Ezért további finomítást végeztünk szimulált hűtéssel (AMBER8 programcsomag, Amber94 és GAFF erőter). A finomítás után 3 komplex esetén molekuláris dinamikai szimulációt végeztünk. A rendszert több lépésben fűtöttük fel 300 K-re, majd 300 K-en ekvilibráltattuk 5 ns ideig. A transzmembrán régiók α C

[4] Hawtin SR, HA SN, Pettibone DJ, Whetale M (2005) A Gly/Ala switch contributes to high affinity binding of benzoxazine-based non-peptide oxytocin receptor antagonists, *FEBS Lett* 579: 349-356.

atomjait megkötöttük a kezdeti pozíciójukban $5 \text{ kcal/mol}\text{\AA}^2$ erőállandóval. A hidrofób kölcsönhatási pontokat LigPlot 4.4.2 szoftverrel határoztuk meg. Az elektrosztatikus és H-hidas kölcsönhatások kiértékelése során geometriai feltételeket alkalmaztunk ($d_{A\cdots D} < 3,2 \text{ \AA}$ (H-híd) illetve $4,0 \text{ \AA}$ (elektrosztatikus); $\alpha_{A\cdots H-D} > 90^\circ$).

III.2.3. A BZX vegyületek receptor-alapú illesztése

A meghatározott legvalószínűbb receptor – ligand komplex 3D szerkezetét használtuk kiindulásként az illesztés során. Az 57 BZX analógot AutoDock 3.05 szoftverrel dokkoltuk a receptorhoz, minden egyes esetben 50 szerkezetet generáltunk, melyeket klaszteranalízisnek vetettünk alá (leíró paraméterként ΔG_{bind} értékeket használtuk). A legnagyobb egyedszámú populációból választottuk ki a legkisebb energiájú konformert. A dokkolás után a receptor - ligand komplexeket minimáltuk (MOE 2005.06, MMFF94s, $\epsilon_r=4r$).

III.2.4. A receptor – ligand komplexek jellemzése értékelő függvénnyel

Az 58 optimált receptor – ligand komplexet a továbbiakban 5 értékelő függvénnyel jellemeztük: az AutoDock saját, illetve a 4 függvényt tartalmazó X-Score 1.2 (HM, HS, HP és ezek átlagából számolt AVE).

III.2.5. 3D szerkezet-hatás összefüggés vizsgálatok

Ezen számolások során az elterjedt CoMFA módszert alkalmaztuk a q^2 -GRS eljárással kiegészítve, mely számolás során a következő q^2 cut-off értékeket használtuk: 0,1, 0,2, 0,3, 0,4 0,5,

A matematikai modellek statisztikai szignifikanciájának ellenőrzésére, valamint az optimális komponens szám meghatározása során egy-kihagyásos (leave-one-out; LOO) és több-kihagyásos (leave-multiple-out; LMO, 5 csoport, 500 számolás) keresztvalidálási technikákat alkalmaztunk. A PLS számolások során a komponensek maximális számát 10-re, a szigma értékét 2 kcal/mol -ra állítottuk be. A nem-keresztvalidált modellt a keresztvalidálással megkapott optimális komponensszámmal építettük fel.

III. Eredmények

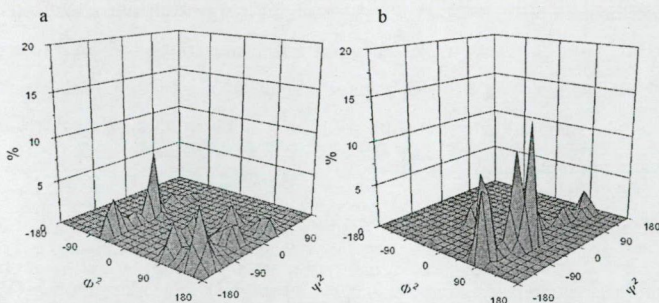
IV.1. A peptid OT antagonisták szerkezeti tulajdonságai

A főlánc preferált dihedrális szögeinek meghatározása során a $\Phi - \Psi$ teret $20^\circ \times 20^\circ$ méretű területekre osztottuk fel, és minden egyes altérben meghatároztuk a konformerek számát.

A **d(oet)tyr**, **dcp** és **dpff** analógok esetén a Ramachandran tér ugyanazon régióit találtuk a legnagyobb tagszámúnak $[(-80^\circ) \leq \Phi^2 \leq (-60^\circ) - (-40^\circ) \leq \Psi^2 \leq (-20^\circ)]$. A **dtrp** és **digl** analógok esetén hasonló sűrűségi eloszlást kaptunk, mint a flexibilis Phe vegyületek esetén $[140^\circ \leq \Phi^2 \leq 160^\circ - (-160^\circ) \leq \Psi^2 \leq (-140^\circ)]$.

A további három vegyület esetén a populációk eloszlása teljesen más lett: $100^\circ \leq \Phi^2 \leq 120^\circ - (-60^\circ) \leq \Psi^2 \leq (-40^\circ) - \mathbf{rrmetec}$; $80^\circ \leq \Phi^2 \leq 100^\circ - (-160^\circ) \leq \Psi^2 \leq (-140^\circ) - \mathbf{rtcc}$ és $160^\circ \leq \Phi^2 \leq 180^\circ - (-60^\circ) \leq \Psi^2 \leq (-40^\circ) - \mathbf{ratc}$.

Az előbbieken feltüntetett $\Phi^2 - \Psi^2$ térrészek a legnagyobb populációjú térrésznek felelnek meg, egy-egy reprezentáns Ramachandran sűrűségi eloszlás diagrammot mutatunk be a 4. ábrán.



4. ábra A $\Phi^2 - \Psi^2$ tér sűrűségi Ramachandran eloszlása a **d(oet)tyr** (a) és **rrmetec** (b) molekulák esetén.

A főlánc dihedrális szögeloszlása mellett az oldalláncok preferált szögeit is meghatároztuk. A flexibilis molekulák esetén a $g(+)$, $g(-)$ valamint 160° ; az **rrmetec** és **rtcc** esetén a -40° , az **ratc** esetén pedig a 160° volt a legpreferáltabb.

Meghatároztuk az összes lehetséges H-híd kölcsönhatás előfordulását és eloszlását.

Az oldalláncok között kialakuló kölcsönhatások esetén azt tapasztaltuk, hogy minden egyes esetben a szerkezetek 8,9 %-ban alakul ki H-híd ($\text{Thr}^4\text{OG1} \cdots \text{HND2Asn}^5$ és $\text{Asn}^5\text{OD1} \cdots \text{HNEOrn}^8$ típusú H-híd a **d(oet)tyr** esetén, míg $\text{Asn}^5\text{OD1} \cdots \text{HNE2Gln}^4$ a többi esetben).

A főlánc – oldallánc kölcsönhatásoknak 3 típusát találtuk: $\text{Asn}^5\text{OD1} \cdots \text{HNCys}^6$ (16-19%), $\text{Gln}^4\text{O}(\text{Thr}^4\text{O}) \cdots \text{HND2Asn}^5$ (57%) és $\text{Asn}^5\text{O} \cdots \text{HND2Asn}^5$ (56%).

A főlánc – főlánc kölcsönhatások esetén a módosított 2. aminosav szerkezeti hatását sikerült tetten érniük: $\text{Mpa}^1(\text{O})\cdots\text{Ile}^3(\text{HN})$ és $\text{Mpa}^1(\text{O})\cdots\text{Gln}^4/\text{Thr}^4(\text{HN})$ (1. táblázat).

akceptor donor	H-híd kölcsönhatások %-os előfordulása	
	$\text{Mpa}^1(\text{O})$ $\text{Ile}^3(\text{HN})$	$\text{Gln}^4/\text{Thr}^4(\text{HN})$
d(oet)tyr	9,90	4,65
dcp	10,00	5,40
digl	9,75	4,90
dpff	10,15	5,05
dtrp	9,40	4,80
rate	17,20	8,80
rrmetec	40,15	11,25
rtcc	18,75	7,95

1. táblázat A H-hidas kölcsönhatások %-os előfordulása.

β -turn másodlagos szerkezeti elemek 4 egymást követő aminosav esetén alakulhatnak ki, abban az esetben, ha $d(\text{C}_{\alpha,i}\cdots\text{C}_{\alpha,i+3}) \leq 7 \text{ \AA}$, valamint az így kialakult szerkezetek tovább stabilizálódhatnak $1\leftarrow 4$ H-híd segítségével. Ezért a β -turn szerkezeti elemek felderítését is elvégeztük. Az összes kialakult $1\leftarrow 4$ H-hidas kölcsönhatás esetén a másodlagos szerkezeti elemet megtaláltuk, valamint kiterjesztettük a keresést mind a 2000 szerkezetre. Ekkor az esetek 50 %-ban fordult elő β -turn.

IV.2. BZX antagonisták szerkezet-hatás összefüggéseinek vizsgálata

A homológia modellezés során megkapott receptor 3D-s szerkezetet a MOE/Protein report moduljával ellenőriztük. Nem találtunk eltérést Laskowski és *mtsai*. által közölt értékektől. [5].

A legnagyobb affinitással rendelkező ligandra 500 konformert generáltunk a receptor feltételezett kötőzsebében AutoDock 3.05 szoftverrel. A szűrési feltételek segítségével, valamint további szerkezeti analízissel a lehetséges konformerek számát 3-ra csökkentettük, s ezen komplexeken végeztünk dinamikai szimulációt. A statikus és dinamikus horgonypontokat (hidrofób és elektrosztatikus kölcsönhatási pontok) a dinamikai szimuláció elején, illetve az utolsó 1 ns-os időintervallumban határoztuk meg. A legstabilabb komplex esetén a következő kölcsönhatási pontokat találtuk:

[5] Laskowski RA, Moss AS, Thornton JM (1993) Main-chain Bond Lengths and Bond Angles in Protein Structures. *J Mol Biol* 231: 1049-1067.

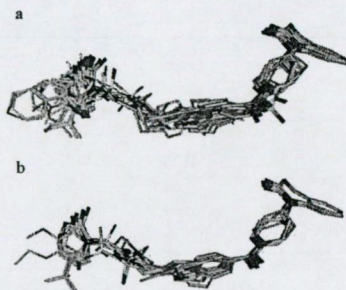
- hidrofób:

Leu74; Phe77; Met78; Leu81; Val88; Gln92; Val93; Gln119; Met123; Ser126; Thr127; Leu129; Leu130; Met133; Arg137; Phe185; Asp186; Thr273; Met276; Thr277; Ile280; Ala283; Phe284; Cys287; Trp288; **Ala318**; Ser319; Asn321

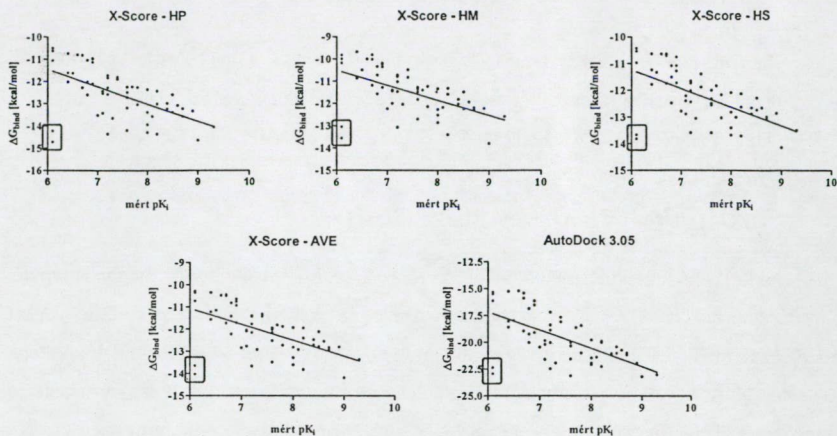
- elektrosztatikus:

Gly122_H; Met123_H; Phe284_H; Arg137_H11

Dokkolás és molekuláris dinamikai számítások segítségével sikerült meghatározniunk egy valószínű hOTR – BZX aktív komplexet. Annak érdekében, hogy ezen eredményünket alátámasszuk további számításokat végeztünk, melyek során további 57 molekulát dokkoltunk a receptor aktív helyéhez (5. ábra). A komplexekre jellemző becsült ΔG_{bind} értékeket 5 különböző értékelő függvény segítségével határoztuk meg (6. ábra), valamint ezen értékek felhasználásával egyszerű matematikai modellt építettünk fel (2. és 3. táblázat).



5. ábra A BZX antagonisták receptor-alapú illesztése [a. 'training set' (46 vegyület) és b. 'test set' (12 vegyület)].



6. ábra A számított ΔG_{bind} vs. megmért pK_i összefüggése. A konzekvensen nem illeszkedő ('outlier') vegyületeket szürke négyzettel jelöltük.

értékelő függvény	keresztvalidált modell paraméterei		nem-keresztvalidált modell paraméterei			
	q^2	SDEP	r^2	s	$F(1,32)$	r^2_{pred}
HP	0,616	0,562	0,657	0,531	61,371	0,76
HM	0,613	0,563	0,657	0,531	61,211	0,80
HS	0,649	0,537	0,686	0,508	69,760	0,85
AVE	0,635	0,548	0,673	0,518	65,998	0,81
BIND	0,629	0,552	0,668	0,522	64,450	0,83

2. táblázat A kereszt- és nem-keresztvalidált modellek paraméterei, öt értékelő függvény felhasználásával. Az 'training' csoport nem tartalmazta a merevvázas BZX analógokat. q^2 – keresztvalidált r^2 , SDEP – prediktálás standard hibája, s – becslés standard hibája, r^2 – konvencionális r^2 , F – Fisher (1,32) érték, r^2_{pred} – prediktív r^2 .

ID	megmért pK_i	számított pK_i				
		HP	HM	HS	AVE	BIND
47	6,1	6,43	6,61	6,24	6,44	6,45
48	7,2	7,17	7,10	7,13	7,15	7,29
49	6,5	7,05	6,95	6,89	6,98	7,16
52	7,6	7,99	7,85	7,78	7,90	7,74
53	8,2	7,53	7,51	7,47	7,52	7,72
54	8,6	7,92	7,93	7,86	7,93	7,96
55	8,7	8,01	8,10	8,18	8,12	8,04
56	8,0	8,11	8,16	7,98	8,11	8,17

3. táblázat A prediktált pK_i értékek 5 különböző értékelő függvény felhasználásával. A 'test' csoport nem tartalmazta a merevvázas BZX analógokat.

A 3D-QSAR számolások során a q^2 -GRS módszerrel határoztuk meg azon régiókat, melyek fontosak a biológiai aktivitás szempontjából, valamint ezen módszerrel az orientáció

függetlenségét is biztosítani tudjuk. A konvencionális CoMFA számolás paraméterei: $q^2=0,723$, SDEP=0,452 és $n=4$. A 'training' csoport paramétereit az **5. táblázatban** foglaltuk össze.

modell	q^2 cut-off	keresztvalidált modell paraméterei			nem-keresztvalidált modell paraméterei			
		q^2	SDEP	n	s	r^2	F(4,41)	r^2_{pred}
A modell	0,1	0,649	0,518	4	0,247	0,920	118,567	0,90
B modell	0,2	0,645	0,521	4	0,245	0,921	119,944	0,91
C modell	0,3	0,641	0,524	4	0,247	0,920	118,625	0,90
D modell	0,4	0,647	0,519	4	0,246	0,921	118,860	0,89
E modell	0,5	0,645	0,521	4	0,251	0,918	114,656	0,89

4. táblázat Különböző q^2 cut-off esetén a CoMFA paraméterek alakulása a 'training' csoport esetén.
 q^2 – keresztvalidált r^2 , SDEP – prediktálás standard hibája, s – becslés standard hibája, r^2 – konvencionális r^2 ,
 F – Fisher (1,32) érték, r^2_{pred} – prediktív r^2 .

ID	mért pK _i	becsült pK _i				
		A modell	B modell	C modell	D modell	E modell
47	6,1	6,50	6,49	6,50	6,51	6,49
48	7,2	6,78	6,77	6,76	6,72	6,79
49	6,5	6,74	6,74	6,74	6,78	6,79
50	6,9	6,93	7,02	7,00	7,08	7,14
51	6,7	6,95	6,87	6,90	6,82	6,87
52	7,6	8,19	8,19	8,20	8,19	8,19
53	8,2	8,25	8,23	8,21	8,21	8,20
54	8,6	8,54	8,53	8,58	8,58	8,63
55	8,7	8,69	8,69	8,72	8,72	8,62
56	8,0	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00
57	8,0	7,85	7,86	7,84	7,83	7,75
58	7,2	7,29	7,29	7,28	7,30	7,26

5. táblázat A teszt sorozat becsült biológiai aktivitás értékei.

Az **E modell** ($q^2_{cut-off}=0,5$) esetén a végső modellt LMO keresztvalidálási technikával teszteltük, melyet mind az 58 vegyület figyelembevételével építettük fel (**6. táblázat**).

E modell	átlag±SD	Min	Max
q^2	0,695±0,034	0,589	0,766
SDEP	0,477±0,0326	0,424	0,562
n	4,74±0,88	2	7

6 táblázat LMO keresztvalidálás eredményei, 5 csoport és 500 LMO számolás alapján (E modell).

q^2 – keresztvalidált r^2 , SDEP – prediktálás standard hibája,
 n – komponensek optimális száma.

Következtetések

1. Szimulált hűtéssel 8 peptid OT antagonisták konformációs terét térképeztük fel és értékeljük ki. A módosított aminosav szerkezeti elemekre gyakorolt hatását meghatároztuk mind a fő- és oldalláncok dihedrális szögeinek eloszlásában, mind pedig a H-hidak és másodlagos szerkezeti elemek kialakulásában.
2. Homológia modellezés segítségével az oxytocin receptor 3D szerkezetét meghatároztuk. Nem találtunk szignifikáns eltérést a Laskowski és *mtsai*. által közölt szerkezeti elemekben, melynek alapján a hOTR 3D-s szerkezete jó kiindulópont receptor – ligand kölcsönhatások vizsgálatában.
3. Dokkolás, molekuláris dinamika, valamint a kialakult komplexek kölcsönhatási pontjainak meghatározásával sikerült meghatároznunk egy valószínű aktív receptor – ligand komplexet.
4. 58 BZX antagonisták receptor-alapú illesztését felhasználva értékelő függvények segítségével sikerült egy egyszerű matematikai modellt felépítenünk. Ezen modell segítségével a 6.0-7.5 pK_i tartományban a biológiai aktivitás nagy biztonsággal meghatározható. A hátránya azonban az, hogy olyan vegyületek esetén, melyeknél merev szubsztituens található az amid-csoport helyén, a számított pK_i jelentősen eltér a kísérletesen meghatározott értékektől.
5. q²-GRS 3D-QSAR módszer segítségével sikerült a biológiai aktivitás szempontjából fontos térrészeket meghatározni, valamint prediktív erővel rendelkező CoMFA modellt felépíteni (**E modell**: q²=0,645; r²=0,918. r²_{pred}=0,90. q²_{LMO}=0,695±0,034).

Köszönetnyilvánítás

Szeretném megköszönni Prof. Falkay Györgynek, a Gyógyszerhatástan, Biofarmácia és Klinikai gyógyszerészet Ph.D. programvezetőjének, hogy intézetében lehetőséget teremtett Ph.D. tanulmányaim elvégzéséhez.

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek Márki Árpádnak, valamint Martinek Tamásnak, akik munkám során hasznos elméleti és gyakorlati tanácsokkal láttak el.

Köszönet illeti Mikó Andrást a Java és Perl programokért, melyeket a kiértékelés során használtunk.

Szeretnék köszönetet mondani a Richter Gedeon Rt. Centenárium Alapítványának a finansziális támogatásáért.

Kollégáim segítőkészségét, a Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézetben köszönöm szépen.

És végül, de nem utolsó sorban köszönöm családom támogatását.

Disszertációhoz kapcsolódó cikkek

1. **B. Jójárt**; T.A. Martinek; Á. Márki *The 3D structure of the binding pocket of the human oxytocin receptor for benzoxazine antagonists, determined by molecular docking, scoring functions and 3D-QSAR methods*. Journal of Computer-Aided Molecular Design **2005**, 19(5):341-356
IF: 2,729
2. **B. Jójárt**, Á. Márki *Comparative study of eight oxytocin antagonists by simulated annealing*. Journal of Molecular Modeling **2006** (in press, DOI: 10.1007/s00894-006-0104-4)
IF: 1,638
3. **B. Jójárt**, Á. Márki *Possible dynamic anchor points in a benzoxazinone derivative - human oxytocin receptor system – a molecular docking and dynamics calculation*. Journal of Molecular Modeling **2006** (in press, 10.1007/s00894-006-0112-4)
IF: 1,638
4. **B. Jójárt**, Á. Márki *Receptor-based QSAR studies of nonpeptide human oxytocin receptor antagonists*. Journal of Molecular Graphics and Modelling **2006** (in press, doi:10.1016/j.jmgn.2006.05.010)
IF: 3,031

Egyéb publikációk

5. **B. Jójárt** and I. Pálinkó *Hydrogen bonding networks in E- or Z-2-(3'-pyridyl)-3-phenylpropenoic (α -pyridylcinnamic) acid assemblies - a molecular modeling study*. Journal of Molecular Modeling **2001** 7(11):408-412,
IF: 2,135
6. T. Körtvélyesi, L.L. Stachó, Gy. Dömötör, **B. Jójárt** and M.I. Bán *Pathway of the conformational transitions in flexible molecules*. Journal of Molecular Structure: THEOCHEM **2005** 725(1-3):145-149,
IF: 1,007